

## ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ НА ФОНІ ГЕМОБЛАСТОЗІВ ІЗ ПОЗИЦІЙ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Доц. І. С. БОРИСОВА<sup>1</sup>, чл.-кор. НАМН України Т. О. ПЕРЦЕВА<sup>1</sup>, П. Є. КАПЛАН<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

<sup>2</sup> КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4 ДОР», Дніпро, Україна

Подано результати дослідження індивідуалізації режимів антибактеріальної терапії у хворих на гемобластози. Наведено підходи до лікування на основі визначення провідних бактеріальних збудників та вивчення стану їх антибіотикорезистентності. Хворим на гемобластози з позагоспітальною пневмонією без ознак нейтропенії може бути рекомендована монотерапія цефепімом та меропенемом. Режими амікасин + меропенем та амікасин + сеферімум можуть бути рекомендовані таким пацієнтам у разі виникнення пневмонії в умовах стаціонару та на фоні глибокої та тривалої нейтропенії.

Ключові слова: антибактеріальна терапія, пневмонія, гемобластози.

Питання щодо індивідуалізації антибактеріальної терапії (АБТ) пневмоній у хворих на фоні гемобластозів є актуальним у клінічній практиці. Значна сумарна площа ендотелію та альвеол легень робить цей орган уразливим до токсичного впливу лікарських препаратів і до виникнення інфекційних ускладнень (ІУ) у пацієнтів із гемобластозами. Легеневі ускладнення дуже часто супроводжують захворювання системи крові і можуть бути як проявом самої хвороби, так і проведеної хіміотерапії (ХТ), яка чинить агресивний вплив на систему імунітету хворих. Нейтропенія і лімфопенія, що можуть розвиватися на фоні програмної ХТ, — основні фактори ризику виникнення ІУ у таких пацієнтів. Фебрильна нейтропенія та інші ІУ зумовлюють показник смертності серед них від 2 до 21% випадків [1]. Пневмонія є одним із проявів ІУ, які становлять загрозу для життя хворого з гемобластозом. Відповідно до результатів проведеного у 1992 р. Європейського дослідження, де визначалися прояви нозокоміальної інфекції більше ніж у 1400 клініках, пневмонія посідала перше місце (46,6%) порівняно із сепсисом (12,0%), інфекцією сечовивідних шляхів (17,6%), раневою інфекцією (6,0%). Через 15 років у подібному дослідженні було підтверджено актуальність госпітальних пневмоній. Їх частка серед нозокоміальних захворювань становила 65 проти 20% абдомінальної інфекції та 15% — інфекцій кровотоку [2]. При цьому летальність у хворих із пневмоніями на фоні гемобластозів значно перевищує загальногоспітальну і становить 28%. [3].

Пневмонії у пацієнтів із гемобластозами мають певні особливості щодо провідних етіологічних збудників. Спектр мікроорганізмів, які відповідальні за розвиток інфекційного процесу у таких хворих, періодично зазнає змін. Дані наукової літератури у період з кінця 1960-х до

початку 1970-х рр. засвідчували, що ІУ у хворих на гемобластози були зумовлені в основному негативними за Грамом (Гр-) бактеріями: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Наприкінці 2000-х рр. переважало виділення (у 50–70% хворих із фебрильною нейтропенією) позитивних за Грамом (Гр+) бактерій [4]. Сьогодні все частіше науковці засвідчують провідну роль Гр- флори серед збудників пневмоній у пацієнтів онкологічного стаціонару, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії [5, 6]. Особливо тяжко перебігають пневмонії, спричинені *P. aeruginosa* та *A. baumannii*, які супроводжуються високою летальністю — до 70% [5, 7].

Уведення в практику використання антибактеріальних препаратів (АБП) із широким спектром дії дало змогу знизити показники смертності у хворих на гемобластози від 50 до 10% [8]. Широкий вибір АБП розкриває значні можливості перед клініцистами, але має й певні обмеження. Це пояснюється, з одного боку, змінами у спектрі ймовірних збудників, з іншого — формуванням нових механізмів резистентності бактерій. Важливо, що резистентність мікроорганізмів, що виділяються у хворих із гемобластозами, як і їх спектр, може відрізнятись в окремих країнах і в окремих клініках. Такі відмінності визначають необхідність розробки не тільки національних, а й регіональних і локальних протоколів із використання АБП при інфекціях різних локалізацій, у тому числі пневмоній. У зв'язку з цим вкрай важливим є вивчення етіологічної структури збудників пневмонії у хворих на гемобластози та визначення їх стану антибіотикорезистентності в сучасних умовах. Отримані дані необхідні для розробки індивідуалізованої тактики АБТ пневмонії у пацієнтів на фоні гемобластозів. Це питання можна вирішити за умов визначення

провідних збудників та вивчення їх чутливості до провідних АБП.

Мета цього дослідження — визначити підходи до індивідуалізації режимів АБТ пневмоній у хворих на гемобластози на основі встановлення провідних бактеріальних збудників та вивчення стану їх антибіотикорезистентності.

Робота проводилася на базі гематологічного центру КЗ «Дніпропетровська міська багатофункціональна клінічна лікарня № 4 ДОР» (2015) відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія».

Групу дослідження становили 109 хворих на гемобластози (41 жінка і 68 чоловіків) віком від 34 до 76 років. Діагноз форми гемобластозу встановлювали відповідно до загальноприйнятих клінічних та морфологічних критеріїв [9]. Діагноз пневмонії визначали згідно з наказом МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»» [10].

Матеріалом для визначення ймовірних збудників пневмонії була рідина бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), отримана при фібробронхоскопії [11]. Методика отримання БАЛ: у бронхи одноразовими шприцами вводили 20 мл фізіологічного розчину (37 °С), після цього 40–60% уведеної рідини повертали та збирали у стерильну пластикову ємність. Отримання рідини БАЛ проводили до початку АБТ та у випадках погіршення стану хворого. Обов'язковим було проведення мікробіологічного дослідження крові (два зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 30 хв). Мікробіологічне дослідження виконували шляхом вивчення нативних мазків із визначенням основних морфологічних типів, а також поетапно на щільних диференціально-поживних середовищах: блаурока, ЖСА, ЕНДО, сабура, кров'яний та шоколадний агар. Анаероби було виділено на збагаченому кров'яному агарі + 0,5 твін-80 в умовах анаеробного культивування в анаеростаті. Засів клінічного матеріалу виконували за загальноприйнятою схемою [12]. Ступінь обсіменіння вихідного матеріалу визначався підрахунком кількості колоній на мілілітр (КУО/мл): показник  $10^4$ – $10^5$  КУО/мл оцінювали як середній, понад  $10^5$  КУО/мл — як високий. Діагностично значущими при проведенні мікробіологічного дослідження рідини БАЛ вважали показники  $10^4$  КУО/мл і вище [13]. Чутливість до АБП виділених ізолятів визначали диско-дифузійним методом (методом папірцевих індикаторних дисків) [14]. Добові культури мікроорганізмів розводили в стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію відповідно до стандарту мутності 0,5 за Мак-Фарландом та наносили на чашки з агаром Мюллера — Хінтона. Диски з АБП наносили за допомогою диспенсера. Антибіотична речовина, яка міститься у диску, дифундує в агар, утворюючи довкола диска пригнічення росту колоній. Активність АБП установлювали за розміром

діаметра зон через 16–18 год інкубації чашок при температурі 37 °С. Результати отримували шляхом вимірювання зони затримки росту бактерій за допомогою міліметрової лінійки. При діаметрі зони росту 16–25 мм і більше штамп оцінювали як чутливий; при діаметрі від 11 до 15 мм — як помірно чутливий. При зоні затримки росту менше ніж 10 мм чи повній відсутності говорили про резистентність ізоляту до цього АБП [14]. Використовували загальноприйняті показники — чутливі, помірно чутливі та резистентні відповідно до Європейської системи нагляду за антибіотикорезистентністю (EARSS) [15]. Для інтегральної характеристики використовували термін «нечутливі», що об'єднує помірно резистентні та резистентні мікроорганізми. Мікробіологічні дослідження дали змогу визначити провідних збудників пневмонії у хворих гематологічного центру і вивчити їх чутливість до широкого спектра АБП. Від одного хворого було отримано не більше одного штаму того чи іншого мікроорганізму.

Особливості перебігу пневмонії в обстежених хворих вивчалися незалежно від фази перебігу основного захворювання. Ефективність АБТ оцінювали за стандартними критеріями згідно з міжнародними вимогами [16]. Клінічну ефективність терапії оцінювали за шкалою: добрий результат — зникнення симптомів захворювання, у тому числі фебрильної температурної реакції (за винятком субфебрильної температури), що дало змогу продовжувати базисне лікування основного захворювання, або виписка з відділення; задовільний результат — зменшення вираженості симптомів захворювання зі збереженням субфебрильної температури, без потреби у модифікації лікування; незадовільний результат — збереження клінічних проявів пневмонії через 72 год після призначення АБТ та/або погіршення (смерть) стану хворого, що потребувало модифікації лікування. Бактеріологічну ефективність установлювали на сьому добу після початку АБТ відповідно до Європейського керівництва з оцінки протиінфекційних препаратів: елімінація — відсутність мікроорганізму після завершення лікування; передбачувана елімінація — відсутність можливості провести мікробіологічне дослідження на фоні клінічного покращання; зменшення — зниження титру визначених мікроорганізмів нижче за діагностично значущим рівнем; персистенція — відсутність позитивної динаміки щодо титру мікроорганізмів [12, 16]. Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою стандартного пакету функцій MS Excel.

Характеристику хворих, а також дані щодо основного захворювання (нозологічна форма гемобластозу, стадія, протокол лікування) та фактори, що впливали на перебіг пневмонії, наведено в таблиці.

У групі дослідження пацієнтів, які були госпіталізовані для проведення програмної ХТ відповідно до стадії та форми гемобластозу, було 63

### Характеристика хворих на госпітальну пневмонію з порушеннями імунітету на фоні гемобластозів

Параметри	Значення	
	абс. ч.	%
Кількість хворих	109	100
Чоловіки	71	65,14
Жінки	38	34,86
Вік	від 34 до 76	
Госпіталізовані з приводу пневмонії	25	21,94
Первинні хворі з приводу гемобластозу	21	19,27
Госпіталізовані для програмної ХТ	63	57,79
Хворі з нейтропенією:	61	55,96
1-ї ст.	30	27,52
2-ї ст.	27	24,77
3-ї ст.	4	3,67
Середня кількість днів нейтропенії	9,5 ± 2,5	
Тривалість нейтропенії до 7 дн	38	34,86
Тривалість нейтропенії більше 7 дн	23	21,10
ВПХТ	11	10,09
Хворі з гострим лімфобластним лейкозом	12	11,00
Хворі з гострим нелімфобластним лейкозом	7	6,41
Хворі з гострим промієлоцитарним лейкозом	8	7,34
Хворі з апластичною анемією	23	21,10
Хворі з хронічним мієлолейкозом	9	8,26
Хворі з хронічним лімфолейкозом	16	14,68
Хворі з множинною мієломою	19	17,43
Хворі з мієлодиспластичним синдромом	14	12,84

(57,79%); госпіталізованих із приводу основного захворювання – 21 (19,27%); госпіталізованих із приводу пневмонії – 25 (21,97%); серед них хворих, які отримували високодозну поліхіміотерапію (ВПХТ), – 11 (10,09%). Розподіл пацієнтів за нозологічними формами гемобластозів був такий: із гострим нелімфобластним лейкозом – 7 (6,41%) випадків, з гострим промієлоцитарним лейкозом – 8 (7,34%), з гострим лімфобластним лейкозом – 12 (11,00%), з апластичною анемією – 23 (21,10%), із хронічним мієлолейкозом – 9 (8,26%), із хронічним лімфолейкозом – 16 (14,68%), з множинною мієломою – 19 (17,43%), з мієлодиспластичним синдромом – 14 (12,84%). Серед обстежених із нейтропенією був 61 (55,96%) пацієнт, зокрема,

з 1-ю ст. – 30 (27,52%) хворих, з 2-ю ст. – 27 (24,77%), з 3-ю ст. – 4 (3,67%).

Відомі рекомендації щодо використання АБП в осіб із гемобластомами Американського товариства з інфекційних захворювань залежно від ризику несприятливого прогнозу у хворих із нейтропенією [7]. Пацієнтам із низьким рівнем ризику призначають *oral regimens*: як монотерапію moxifloxacin or levofloxacin, або комбінації: ciprofloxacin + amoxicillin/clavulanate; ciprofloxacin + clindamycin or azithromycin; *parenteral regimens*: як монотерапію ceftazidime (or other cephalosporins), або комбінації: ceftriaxone ± amikacin; aztreonam + clindamycin or fluoroquinolone. Хворим із високим ризиком рекомендовано призначати *oral regimens* як монотерапію: extended-spectrum cephalosporins (cefepime, ceftazidime); carbapenems (imipenem, meropenem); other agents (piperacillin/tazobactam); *parenteral regimens*: aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporins; aminoglycoside + carbapenem or piperacillin/tazobactam; vancomycin (or linezolid) + extended-spectrum cephalosporin, or carbapenem, or piperacillin/tazobactam, or aztreonam; vancomycin + fluoroquinolone or aztreonam (beta-lactam allergic patients) [7].

Пацієнти з пневмоніями на фоні гемобластозів належать до групи високого ризику несприятливого прогнозу. Хворим групи дослідження, які були госпіталізовані з приводу пневмонії, та пацієнтам, у яких пневмонія розвинулася без ознак нейтропенії та без попереднього використання АБТ як емпіричну монотерапію призначали: ceferime (1,0 г внутрішньовенно 2 рази на добу) – у 13 (11,92%) випадках; meropenem (2,0 г внутрішньовенно 2 рази на добу) – у 17 (15,59%). Комбінована емпірична АБТ призначалася хворим групи дослідження за умов двостороннього ураження легень із плевритом та/або за умов попереднього використання АБП. Комбінована емпірична АБТ призначалася у режимах amikacin 500 мг внутрішньовенно 2 рази на добу + meropenem 2,0 г внутрішньовенно 2 рази на добу – 38 (33,94%) хворим; amikacin 500 мг внутрішньовенно 2 рази на добу + ceferime 1 г внутрішньовенно 2 рази на добу – 41 (37,61%). Моніторинг щодо отримання ефекту від призначених АБП у хворих на гемобластоми проводився через 72 год. За умови погіршення стану або виділення полірезистентної Гр+ флори додатково призначали ванкоміцин. За умов виникнення прогресуючого перебігу та/або підозри на грибкове ураження легень з ознаками дисемінації при проведенні рентгенологічного дослідження починали терапію вориканазолом або амфотерицином [7, 14].

За результатами мікробіологічних досліджень БАР у групі дослідження ймовірно збудники визначено у 69 (63,3%) хворих. Незважаючи на використання сучасних та адекватних методів дослідження, етіологічно не визначеними залишились 36,7% випадків пневмоній. Частка Гр+ збудників становила 24,77% (27 хворих); частка Гр– – 38,53% (42).

Гриби у хворих групи дослідження встановлювали як мікст-інфекцію у 53,21% (58 хворих). Отримані нами дані щодо можливості визначення етіологічного збудника пневмоній збігаються з такими в інших дослідників, які доводять, що при тяжкому та затяжному перебігу захворювання можливість визначити етіологічний збудник не перевищує 50% [17]. У хворих на гемобластози виділити мікроорганізм із крові та мокротиння стає можливим ще рідше — у 20–30% випадків [18]. Провідними у структурі ймовірних збудників пневмонії були: *Pseudomonas aeruginosa* — у 18 (26,08%) випадках, *Klebsiella pneumoniae* — у 6 (8,69%); Gr– неферментуючі бактерії (ГННФБ) — у 7 (10,14%), *Proteus spp.* — у 4 (5,79%), *Enterobacter spp.* — у 6 (8,69%), *S. pneumoniae* — у 20 (18,35%); *Staphylococcus aureus* — у 7 (6,42%). У 22 (31,88%) хворих визначали асоціації з патогенними мікроорганізмами у середньому або низькому ступені обсіменіння, серед яких були: *Serratia marcescens*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus viridans*, *Acinetobacter baumannii*. У клінічних дослідженнях інших авторів також визначено, що причиною ІУ у гематологічних хворих можуть бути Gr– збудники, серед яких домінують такі мікроорганізми, як *Pseudomonas aeruginosa* (представник умовно патогенних мікроорганізмів) і представники сімейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) [18, 19, 20]. У концентрації, нижчій за діагностично значущу, у 16 (14,68%) хворих групи дослідження було визначено: *S. epidermidis*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus viridans*, *Acinetobacter baumannii*.

Аналіз чутливості мікрофлори дав змогу виявити такі особливості: *Pseudomonas aeruginosa* та ГННФБ в 60% випадків були стійкі до гентаміцину; у 40% випадків — до ципрофлоксацину та цефтазидиму; у 23% випадків визначалися умовно-резистентні штами до іміпенему; резистентних штамів цього збудника до колістину не було. *Klebsiella pneumoniae* показала значну чутливість до амікацину, цефалоспоринів третього та четвертого покоління; частка резистентних штамів не перевищувала 15% посівів; частка умовно резистентних штамів до цефоперазону/сульбактаму становила 18%; не визначено резистентності до іміпенему та колістину. Частка резистентних *Staphylococcus aureus* до азитроміцину, ампіциліну, оксациліну, лінкоміцину, ципрофлоксацину варіювала від 60 до 70%; штамів, резистентних до моксифлоксацину і ванкоміцину, не визначено.

В 11 обстежених хворих визначено збудників тяжких інфекцій — *Proteus spp.* та *Enterobacter spp.* Перебіг пневмонії у цих пацієнтів характеризувався високою частотою ускладнень: двостороннім ураженням легень, плевритом, дихальною недостатністю. Помірну чутливість цих збудників визначено до цефтазидиму, значну — до амікацину

та меропенему; не виявлено чутливих штамів до амінопеніцилінів та гентаміцину.

За результатами клінічної ефективності АБТ пневмонії добрий результат відзначено у 19 (17,43%) хворих; задовільний — у 41 (37,61%) хворих; незадовільний — у 38 (42,11%). В 11 (10,09%) пацієнтів були позитивні результати засіву крові у динаміці лікування, їх стан розцінювався як сепсис, у зв'язку з цим вони були виключені з дослідження. Провідними у структурі сепсису були Gr+ бактерії: у 7 (6,4%) хворих — *Staphylococcus aureus*, у 4 (3,67%) — *Pseudomonas aeruginosa*. Бактеріологічна ефективність АБТ пневмонії у групі дослідження є такою: елімінацію визначено у 18 (7,34%) випадків; стан передбачуваної елімінації — у 27 (24,77%); зменшення титру визначених мікроорганізмів нижче за діагностично значущий рівень — у 9 (8,26%). Важливо зазначити, що сьогодні залишається дискусійним питання щодо зменшення бактеріального навантаження до  $10^3$ – $10^4$  у хворих на гемобластози [11]. Серед хворих із добрим та задовільним клінічними результатами були 24 пацієнти з пневмонією, що виникла не в умовах стаціонару, без ознак нейтропенії та за умов використання монотерапії: 16 отримували меропенем та 9 — сеферімум. У цих обстежених визначили й бактеріологічну ефективність АБТ у вигляді елімінації — у 7 випадках (5 хворих отримували меропенем, 2 — сеферімум); передбачуваної елімінації — в 11 випадках (6 хворих отримували меропенем, 5 — сеферімум), що підтверджувалося результатами чутливості виділених мікроорганізмів до аміноглікозидів третього покоління та цефалоспоринів четвертого покоління. Серед хворих із добрим та задовільним клінічними результатами були 18 осіб із госпітальною пневмонією на фоні нейтропенії, вони отримували комбінацію амікасіну + меропенем, та ще 18 пацієнтів, яким було призначено амікасіну + сеферімум. У цих хворих бактеріальна ефективність характеризувалася в основному як стан передбачуваної елімінації та зменшення титру менше за діагностично значущий рівень. Модифікації АБТ потребували 7 хворих, які отримували сеферімум як монотерапію (перебіг пневмонії у них характеризувався ускладненнями з розвитком плевриту); 8 осіб, які лікувалися комбінацією амікасіну + меропенем, та 8 пацієнтів, яким призначалася комбінація амікасіну + сеферімум. Перебіг захворювання в 11 з них закінчився несприятливим результатом у зв'язку із дисемінацією процесу і розвитком грибової пневмонії. Бактеріальна ефективність терапії у 14 спостереженнях характеризувалася зменшенням титру виділених збудників. Важливо підкреслити, що зниження захисних реакцій у хворих на гемобластози з порушеннями імунітету можуть стати причиною клінічної пролонгації пневмонії, навіть за умов зниження бактеріального навантаження. Деякі автори вважають, що визначення ймовірних збудників ІУ в концентрації, нижчій за  $10^3$ , у хворих на гемобластози

повинно вважатися діагностично значущим для призначення їм АБТ [11]. Порушення імунітету у пацієнтів із гемобластозами можуть зумовлювати також і погіршення їх стану на фоні прогресуючого впливу грибкового обсіменіння. У проведеному дослідженні ми отримали клінічне підтвердження такому припущенню.

Вважається, що зниження кількості нейтрофілів значно погіршує пригнічену пухлинним процесом та програмною ХТ імунну відповідь організму хворих на гемобластози [6, 7, 20]. У хворих із нейтропенією результати клінічної та бактеріологічної ефективності лікування пневмонії порівняно з пацієнтами без нейтропенії були гіршими. Важливо, що за умов підвищення кількості нейтрофілів результати клінічної та бактеріологічної ефективності АБТ пневмонії у хворих на гемобластози покращувалися.

Вибір раціональної емпіричної АБТ при пневмонії все ще залишається досить важким завданням, що обумовлює необхідність постійного моніторингу провідних збудників та стан їх резистентності. Дедалі частіше науковці повідомляють про зміни у спектрі провідних етіологічних збудників [5, 13, 17]. Результати як нашого дослідження, так і попередніх свідчать, що сьогодні основну роль у стаціонарах онкогематологічного профілю відіграє Gr– флора [18, 20, 21]. При цьому розумне застосування АБП зумовлене істотними регіональними відмінностями у резистентності ключових збудників до АБП [22, 23]. Особливу роль відіграють умовно патогенні бактерії (*Pseudomonas aeruginosa*) та ГННФ, що стають сьогодні «проблемними» збудниками за станом їх резистентності. Нами доведено, що клінічна ефективність АБТ пневмоній у хворих на гемобластози пов'язана зі станом чутливості визначеної в дослідженні флори до сучасних АБП. Відомо, що основними принципами раціональної АБТ є своєчасний її початок та використання АБП, які є активними відносно передбачуваних або встановлених збудників захворювання на основі відомостей щодо локальних і регіональних даних про резистентність збудників [23, 24]. Аналіз результатів дослідження довів, що провідні збудники пневмоній у хворих на гемобластози в основному залишаються чутливими до аміноглікозидів третього покоління та цефалоспоринів четвертого покоління. Клінічно ефективним є лікування пневмоній у таких пацієнтів як монотерапія цефепімом та меропенемом у 94,12 і 64,7% відповідно. Бактеріальна ефективність при схемах монотерапії цефепімом та меропенемом визначалася як 69,23 та 53,85%. Важливо зазначити, що позитивні результати при таких схемах лікування були отримані у хворих, у яких пневмонія розвинулася не в стаціонарі та які не мали нейтропенії або за умов виникнення нетривалої (не більше 7 днів) та неглибокої нейтропенії. Результати дослідження підтвердили переваги комбінованої АБТ: її клінічна ефективність при парентеральному застосуванні за схемами

amikacin + meropenem та amikacin + ceftipim у хворих на гемобластози становила 83,33% та 86,11% відповідно. Це можна пояснити більш високою бактерицидною активністю, синергізмом та впливом на *Pseudomonas aeruginosa* та інших збудників, що визначалися у хворих у діагностично незначущій концентрації. Амікацин є високоактивним відносно Gr– збудників, які можливо визначити у таких пацієнтів: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*; деяких Gr+ збудників – *Staphylococcus spp.* (у тому числі стійких до пеніциліну та певних цефалоспоринів); помірно активним щодо *Streptococcus spp.* Потрібно зважати, що у хворих на гемобластози на фоні порушень імунітету зазначені збудники можуть у подальшому обумовлювати погіршення стану та прогресування пневмонії. Важливо, що амікацин не втрачає активність під дією ферментів, які інактивують інші аміноглікозиди, і може залишатися активним відносно штамів *Pseudomonas aeruginosa*, стійких до гентаміцину та тобраміцину [25, 26]. Цефепім – цефалоспорин четвертого покоління, який діє як на Gr+, так і на Gr– мікроорганізми, у тому числі і на ті, які виробили резистентність до цефалоспоринів третього покоління (наприклад, цефтазидиму) і аміноглікозидів. Препарат зберігає високу ефективність при інфекціях, які спричинені *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.* Це саме ті збудники, яких було визначено у проведеному дослідженні у хворих на гемобластози.

Проведене дослідження дало змогу зробити такі висновки.

Пневмонії у хворих на гемобластози є актуальною проблемою на сучасному етапі розвитку клінічної медицини.

Із метою індивідуалізації АБТ пневмоній у зазначеному контингенті хворих необхідно проводити постійний моніторинг ймовірних збудників та в разі призначення емпіричної терапії у період до виявлення збудника; в ситуаціях, коли встановити етіологічний діагноз пневмонії неможливо, необхідно враховувати дані щодо чутливості та антибіотикорезистентності ймовірних збудників до сучасних АБП.

За результатами клінічної та бактеріальної ефективності схем лікування пневмоній у хворих на гемобластози визначено, що монотерапія цефепімом та меропенемом була ефективною в 94,12; 69,23; 64,7 та 53,85% випадках відповідно. З метою індивідуалізації АБТ пневмонії ці схеми лікування повинні бути використані у пацієнтів, у яких пневмонія розвинулася не в стаціонарі та без ознак тяжкої нейтропенії.

Клінічна ефективність АБТ пневмоній при застосуванні парентеральної комбінованої терапії за схемами amikacin + meropenem та amikacin +

+ ceferipimum у хворих на гемобластози за результатами проведеного дослідження становила 83,33% та 86,11%, відповідно. Такі схеми залишаються актуальними і можуть бути рекомендованими з метою індивідуального вибору раціональної терапії у хворих на гемобластози за умов виникнення пневмонії

в умовах стаціонару та на фоні нейтропенії. Фактором, що обмежує можливість АБТ пневмоній у зазначеного контингенту, є порушення імунної відповіді, у зв'язку з чим захворювання має тяжкий перебіг із ускладненнями, у тому числі розвиненням сепсису та грибового ураження легень.

## Список літератури

1. Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy / N. Skoetz, J. Bohlius, A. Engert [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2015.— № 21.— CD007107.
2. Vincent J.-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units / J.-L. Vincent // *Lancet.*— 2003.— Vol. 361.— P. 2068–2077.
3. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens / F. Rossini, M. Verga, G. Giltrii [et al.] // *Haematologica.*— 2000.— Vol. 85.— P. 1255–1260.
4. Pizzo P. A. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia / P. A. Pizzo // *New England J. of Medicine.*— 1993.— Vol. 328.— P. 1323–1330.
5. Етиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Г. М. Галстян, Г. А. Клясова, С. А. Катрыш [и др.]. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.*— 2011.— № 3.— С. 231–240.
6. Clinical and Microbiological Profile of Pathogens in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: A Single Center Prospective Analysis / M. Taj, T. Farzana, T. Shah [et al.] // *J. of Oncology.*— 2015; 2015: 596504. Epub 2015/08/21. doi: <http://doi.org/10.1155/2015>
7. Lyman Gary H. How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy / H. Lyman Gary, V. Kenneth, I. Rolston // *J. Oncol. Pract.*— 2010.— № 6 (3).— P. 149–152. doi: 10.1200/JOP.091092.
8. Клясова Г. А. Емпирическая монотерапия цефепимом при фебрильной нейтропении / Г. А. Клясова // *Антибиотики и химиотерапия.*— 2003.— № 7.— С. 33–38.
9. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гематологія»: наказ МОЗ України від 30.07.2010 р. № 647.— URL: [medprosvita.com.ua/nakaz-moz-ukrayni-vid-30-06-2010](http://medprosvita.com.ua/nakaz-moz-ukrayni-vid-30-06-2010)
10. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (метод. рек.): наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»» від 19.03.2007 р. № 128.— К.: Велес, 2007.— С. 105–146.
11. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (Проект клінічних настанов) / Ю. І. Феценко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров, О. Я. Дзюблик // *Укр. пульмонологічний журн.*— 2013.— № 2.— С. 57–66.
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535.— URL: [www.libussr.ru/doc\\_ussr/usr\\_12667.htm](http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm)
13. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates / P. Jain, S. Sandur, Y. Meli [et al.] // *Chest.*— 2004.— Vol. 125 (2).— P. 712–722.
14. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.*— 2004.— Т. 6, № 4.— С. 306–359.
15. Wayne P. A. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-second Informational Supplement / P. A. Wayne // *CLSI.*— 2012.— P. 100–122.
16. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств; под ред. Т. Р. Бим, Д. Н. Гилберт, С. М. Куниин; пер. с англ.— Смоленск: Амипресс, 1996.— С. 12–40.
17. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) / Г. А. Клясова, Л. Л. Сперанская, А. В. Миронова [и др.] // *Гематология и трансфузиология.*— 2007.— № 1.— С. 1–8.
18. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов / З. В. Григорьевская, И. Н. Петухова, Н. С. Багирова [и др.] // *Сибирский онкологический журн.*— 2017.— № 16 (1).— С. 91–97. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97
19. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America / A. G. Freifeld, E. J. Bow, K. A. Sepkowitz [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*— 2011.— Vol. 52 (4).— P. 56.
20. Julie B. Z. Pneumonia in Immunocompromised Patients / B. Z. Julie // *Medscape.*— 2017.— URL: <https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview>
21. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: clinical impact of antimicrobial resistance on outcome / E. J. Joo, C. I. Kang, Y. E. Ha [et al.] // *Microb. Drug Resist.*— 2011.— Vol. 17.— P. 305–312.

22. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду / Д. Гилберт, Г. Чемберс, Д. Элиопулос [та ін.]— М.: Гранат, 2016.— 688 с.
23. Соловей Н. В. Отчет о локальном мониторинге антибиотикорезистентности: общие принципы и рекомендации / Н. В. Соловей // УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2017.— URL: [http://www.infectology.bsmu.by/\\_id/3/309\\_\\_\\_\\_\\_28,02.pdf](http://www.infectology.bsmu.by/_id/3/309_____28,02.pdf)
24. Охмат В. А. Следует ли назначать карбапенемы всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра? / В. А. Охмат, Г. А. Клясова, А. Г. Коробова // Онкогематология.— 2016.— № 11 (3).— С. 49–57. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-49-57
25. Борисова І. С. Вибір раціональної емпіричної терапії госпітальних пневмоній у хворих на фоні онкогематологічних захворювань з урахуванням чутливості до антибактеріальних препаратів: увага на *P. aeruginosa* / І. С. Борисова, П. Е. Каплан, Д. О. Степанський // Одеський медичний журн.— 2015.— № 1 (147).— С. 62–69.
26. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999 / A. C. Gales, R. N. Jones, J. Turnidge [et al.] // Clin. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 32, № 2.— P. 146–155.

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ С ПОЗИЦИЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

І. С. БОРИСОВА, Т. А. ПЕРЦЕВА, П. Е. КАПЛАН

Представлены результаты исследования индивидуализации режимов антибактериальной терапии у больных гемобластозами. Приведены подходы к лечению на основе определения ведущих бактериальных возбудителей и изучения состояния их антибиотикорезистентности. Больным гемобластозами с негоспитальной пневмонией без признаков нейтропении может быть рекомендована монотерапия цефепимом и меропенемом. Режимы amikacin + meropenem и amikacin + ceftipimum могут быть рекомендованы таким пациентам в случае возникновения пневмонии в условиях стационара и на фоне глубокой и длительной нейтропении.

*Ключевые слова:* антибактериальная терапия, пневмония, гемобластозы.

## INDIVIDUALIZATION OF ANTIBIOTIC THERAPY FOR PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS FROM THE PERSPECTIVE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

I. S. BORYSOVA, T. O. PERTSEVA, P. Ye. KAPLAN

The article presents the results of investigation of antibacterial therapy regimens in patients with hemoblastosis. The approaches to the treatment were determined on the basis of establishing the leading bacterial pathogens and investigation of the state of their antibiotic resistance. The patients with hemoblastomas with community acquired pneumonia without the signs of neutropenia can be recommended monotherapy with cefepime and meropenem. Amikacin + meropenem and amikacin + ceftipimum regimens can be recommended to the patients with hemoblastomas under the conditions of pneumonia in hospital conditions and in the context of deep and prolonged neutropenia.

*Key words:* antibacterial therapy, pneumonia, hemoblastosis.

Надійшла 23.01.2018